

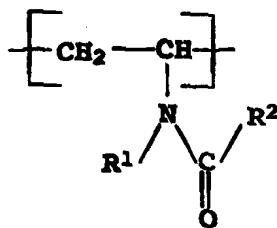
**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/27909</b>
<b>A61K 9/16, 9/20</b>		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1999 (10.06.99)

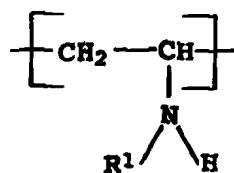
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07718	(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 30. November 1998 (30.11.98)	
(30) Prioritätsdaten: 197 53 297.7 1. Dezember 1997 (01.12.97) DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).	
(72) Erfinder; und	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOTHRÄDE, Stephan [DE/DE]; Albert-Einstein-Allee 17a, D-67117 Limburgerhof (DE). NEGELE, Anton [DE/DE]; Platanenweg 2, D-67146 Deidesheim (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorscher Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE).	
(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Sternwartstrasse 4, D-81679 München (DE).	

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SOLID DOSING FORMS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN DOSIERUNGSFORMEN



( I )



( II )

**(57) Abstract**

The invention relates to a method for producing solid dosing forms by mixing at least one polymeric binding agent, at least one optional active substance, and optional common additives while producing a plastic mixture. Homopolymers and/or copolymers of N-vinyl amides and/or N-vinyl amines with at least 5 wt. % units of formulae (I) and/or (II) in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have meanings given in the description are utilized as polymeric binding agents.

**(57) Zusammenfassung**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch Vermischen von mindestens einem polymeren Bindemittel, gegebenenfalls mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen Additiven unter Bildung eines plastischen Gemisches, wobei als polymeres Bindemittel Homo- und/oder Copolymeren von N-Vinylamiden und/oder N-Vinylaminen mit mindestens 5 Gew.-% Einheiten der Formeln (I) und/oder (II), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben, verwendet werden.

#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		
<b>EE</b>	Estland						

## Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen

## Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch Vermischen von mindestens einem polymeren Bindemittel und gegebenenfalls mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen Additiven unter Bildung eines plastischen Gemisches und Formgebung. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Pharmazeutische Granulate stellen hierbei ein wichtiges Zwischenprodukt dar. So ist z. B. dem Buch "Pharmazeutische Technologie", Verfasser Prof. Bauer, Frömmig und Führer, Thieme Verlag, Seiten 292 ff., zu entnehmen, dass man Arzneiformen über Trockengranulierung aus der Schmelze gewinnen kann. Es wird beschrieben, dass Schmelzerstarrungsgranulate entweder durch Schmelzen und Schockerstarren, durch Ausgießen und Zerkleinern oder durch Sprüherstarren in Sprühtürmen hergestellt werden können. Ein Problem bei diesen Verfahren ist die für die Herstellung von Arzneimitteln erforderliche exakte Formgebung. Es werden häufig unregelmäßige Partikel oder Bruchstücke erzeugt, so dass die erzielte Form in keiner Weise den üblichen Arzneiformen entspricht und Granulate deshalb als eigenständige Arzneiform nur eine geringe Bedeutung besitzen. Die Herstellung der gewünschten festen Arzneiformen erfordert den Einsatz weiterer Verfahrensschritte, wie zum Beispiel die Komprimierung mit Hilfe von Tablettiermaschinen. Dies ist zeit- und kostenintensiv.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester pharmazeutischer Formen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige, lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren, wirkstoffhaltigen Bindemittel extrudiert und den extrudierten Strang zu der gewünschten Arzneiform formt, beispielsweise in einem Kalander mit Formwalzen, siehe EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-337 256 und EP-A-358105. Damit kann eine gezielte Formgebung erreicht werden. Als polymeres Bindemittel werden insbesondere Polymere des N-Vinylpyrrolidons oder Copolymerisate davon, z. B. mit Vinylacetat, eingesetzt.

Die Verwendung von Homo- und Copolymeren von N-Vinylamiden und N-Vinylaminen in verschiedenen Bereichen, wie als Bindemittel in pharmazeutischen Zubereitungen ist bekannt. Die DE-A-34 27 220 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Copolymerisaten aus

## 2

10 bis 90 Gew.-Teilen Acrylamid, 90 bis 10 Gew.-Teilen (Meth)acrylsäure, 0 bis 40 Gew.-Teilen eines copolymerisierbaren Monomers, das ein N-Vinylamid sein kann, und 0 bis 5 Gew.-Teilen eines Vernetzers mit mindestens zwei olefinischen Doppelbindungen 5 und die Verwendung der Copolymerisate als Verdicker für technische, kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen.

In der EP-A-580 078 und der EP-A-580 079 sind Polyvinylaminderivate mit hydrophilen Zentren, ein Verfahren zu ihrer Herstellung 10 aus Polyvinylamin und ihre Verwendung als Arzneimittel, Wirkstoffträger und Nahrungsmittelhilfsstoff offenbart.

Die EP-A-295 614 und die EP-A-295 615 offenbaren die Herstellung von Polyvinylamiden mit einem mittleren Molekulargewicht  $> 10^6$  15 durch inverse Emulsionspolymerisation, ihre Umsetzung zu Polyvinylaminen und deren Verwendung bei der Ölgewinnung und der Papierherstellung. Die Brauchbarkeit für mehrere andere Anwendungen, unter anderem die Herstellung von Arzneimitteln, Nahrungsmittelfarben, Herbiziden und Pestiziden, wird erwähnt.

20 Die EP-A-452 758 offenbart kohlenwasserstoffreiche Gele aus Tensid, Wasser, Kohlenwasserstoff und einem wasserlöslichen Polymer, das auch ein Copolymer aus 2-Acrylamido-2-methyl-propansulfonsäure, N-Vinyl-N-methylacetamid und Acrylsäureamid sein kann, und 25 ihre Verwendung als Fracturing-Flüssigkeiten und für medizinische und kosmetische Zubereitungen.

Auch die Verwendung von vernetzten Polyvinylformamiden als Verdickungsmittel in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen 30 ist bekannt, siehe EP-A-510 246.

Die Verwendung von Polyvinylaminen bei der Herstellung von Arzneimittelformulierungen mit bestimmter Freisetzungsscharakteristik, wie z. B. verzögerter, verlängerter, gleichmäßig hinhaltender oder kontrollierter Freisetzung ist auch bekannt. So sind in 35 der EP-A-126 537 Mikrokapseln als injizierbares Verabreichungssystem offenbart, deren Membranen aus einem polykationischen, an ein polyanionisches Polymer gebundenen Salz besteht. Als polykationisches Salz kommt auch ein Polyvinylaminsalz in Betracht.

40 Die EP-A-199 362 und die US-A-4 900 566 beschreiben Liposome zur kontrollierten Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen, die durch eine durchlässige Polymermatrix von der biologischen Umgebung abgeschirmt sind. Die durchlässige Polymermatrix ist auch 45 unter Verwendung von Polyvinylaminen herstellbar.

## 3

Die EP-A-207 655 beschreibt Verfahren zum Füllen von Mikrokapseln mit einem Wirkstoff. Die Mikrokapseln sind aus polyanionischen Polymeren, z. B. sauren Polysacchariden, und polykationischen Polymeren, z. B. Polyvinylaminen, aufgebaut und als Verabreichungssystem für Arzneistoffe oder ohne Füllung als Trennmittel für hoch- und niedermolekulare Substanzen brauchbar.

In der DE-A-41 22 591 ist die lösungsmittelfreie Herstellung von Polymer-Mikropartikeln oder -Pellets mit verzögerter Wirkstofffreisetzung beschrieben, wobei der Wirkstoff in einer wässrigen Polymerdispersion, die einen oder mehrere gelierbare Hilfsstoffe enthält, gelöst, dispergiert oder zugegeben wird, und diese flüssige Phase in ein Medium, das die Gelbildung bewirkt, getropft oder gesprührt wird. Als gelierbarer Hilfsstoff kommen auch Polyvinylamine in Betracht.

Die Herstellung dieser Dosierungsformen, wie Mikrokapseln und Mikropartikel sowie das Einbringen des Wirkstoffs sind jedoch sehr aufwendig und damit zeit- und kostenintensiv.

Aufgabe der Erfindung war es daher, ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen, insbesondere Arzneiformen, zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass diese Aufgabe gelöst wird, wenn man die Dosierungsformen durch Schmelzextrusion herstellt und dabei Polyvinylamide und/oder Polyvinylamine als Bindemittel verwendet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch Vermischen von mindestens einem polymeren Bindemittel, gegebenenfalls mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen Additiven unter Bildung eines plastischen Gemisches und Formgebung, dadurch gekennzeichnet, dass Homo- und/oder Copolymere von N-Vinylamiden und/oder N-Vinylaminen als polymeres Bindemittel verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von festen Dosierungsformen auf einfache und kostengünstige Weise. Die vorteilhaften Eigenschaften der Homo- und/oder Copolymere von Vinylamiden und/oder Vinylaminen werden durch die Überführung in den plastischen Zustand nicht beeinträchtigt. Darüber hinaus ergibt das erfindungsgemäße Verfahren Dosierungsformen mit sehr rascher Wirkstofffreisetzung.

## 4

Unter Dosierungsformen sind hier alle Formen zu verstehen, die zur Verwendung als Arzneimittel, Pflanzenbehandlungsmittel, Futtermittel und Nahrungsmittel und zur Abgabe von Riechstoffen und Parfümölen geeignet sind. Dazu gehören beispielsweise Tabletten jeglicher Form, Pellets, Granulate, aber auch größere Formen, wie Würfel, Blöcke (Quader) oder zylindrische Formen, die sich insbesondere als Futter- oder Nahrungsmittel verwenden lassen.

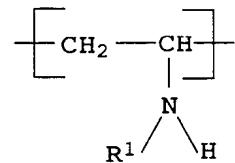
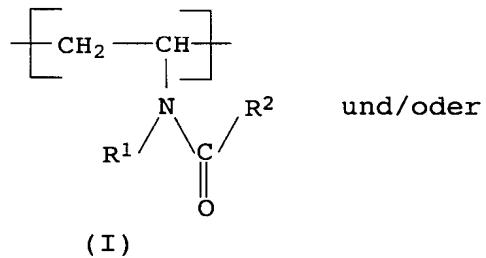
Die erfindungsgemäß erhältlichen Dosierungsformen umfassen im  
10 Allgemeinen:

- a) 0 bis 90 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 60 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosierungsform) eines Wirkstoffes,
- 15 b) 10 bis 100 Gew.-%, insbesondere 40 bis 99,9 Gew.-% eines polymeren Bindemittels und
- c) gegebenenfalls Additive.

20 Wenn die Dosierungsform für Nahrungsmittelzwecke oder Futtermittelzwecke eingesetzt wird, kann der Wirkstoff fehlen, d. h. die Dosierungsform kann bis zu 100 % des polymeren Bindemittels umfassen.

Als polymeres Bindemittel werden erfindungsgemäß Homo- und/oder  
25 Copolymerisate von Vinylamiden und Vinylaminen verwendet. Vorzugsweise enthalten die Copolymeren mindestens 5 Gew.-%, besonders vorzugsweise mindestens 10 Gew.-% und insbesondere mindestens 20 Gew.-% Einheiten der Formeln

30



35

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander für H oder  
40 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl und Isobutyl stehen. Die erfindungsgemäß als Bindemittel verwendeten Polymere sind in an sich bekannter Weise durch radikalische Polymerisation zugänglich. Die Herstellung erfolgt zum Beispiel mittels Lösungs-, Fällungs-, Suspensions- oder Emulsionspolymerisation  
45 unter Verwendung von Verbindungen, die unter den Polymerisationsbedingungen Radikale bilden. Es werden mindestens 5 Gew.-% Monomere verwendet, die zu den Einheiten der Formeln I und/oder II

führen. Dies sind beispielsweise folgende Monomere: N-Vinylformamid, N-Vinyl-N-methylformamid, N-Vinyl-N-methylacetamid, N-Vinylacetamid, N-Vinyl-N-ethylacetamid, N-Vinylpropionamid, N-Vinyl-N-methylpropionamid und N-Vinylbutyramid. Davon sind N-Vinylformamid und N-Vinyl-N-methylacetamid besonders bevorzugt. Als Comonomere eignen sich beispielsweise monoethylenisch ungesättigte Carbonsäuren mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Dimethylacrylsäure, Ethacrylsäure, Maleinsäure, Citraconsäure, Methylenmalonsäure, Allylessigsäure, Vinylsäure, Crotonsäure, Fumarsäure, Mesaconsäure und Itaconsäure sowie die Halbester der erwähnten Dicarbonsäuren mit C<sub>1</sub>- bis C<sub>12</sub>-Alkanolen. Davon verwendet man bevorzugt Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure oder Mischungen der genannten Carbonsäuren. Die monoethylenisch ungesättigten Carbonsäuren können in Form der freien Säure und, soweit vorhanden, der Anhydride oder in partiell oder vollständig neutralisierter Form bei der Copolymerisation eingesetzt werden. Zur Neutralisation verwendet man vorzugsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetallbasen, Ammoniak oder Amine, z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumoxid, Calciumhydroxid, Calcium-oxid, gasförmiges oder wässriges Ammoniak, Triethylamin, Ethanol-amin, Diethanolamin, Morpholin, Diethyltriamin oder Tetraethylpentamin.

Weiterhin eignen sich als Comonomere beispielsweise die Ester der oben angegebenen Carbonsäuren mit C<sub>1</sub>- bis C<sub>18</sub>-Alkanolen, Hydroxy-C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-alkylester Mono- und Di-C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-alkylamino-C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-alkylester, Amide, Mono- und Di-C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-alkylamide und Nitrile, z. B. Acrylsäuremethylester, Acrylsäureethylester, Methacrylsäuremethylester, Methacrylsäureethylester, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Hydroxybutylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Hydroxypropylmethacrylat, Hydroxyisobutylacrylat, Hydroxyisobutylmethacrylat, Maleinsäuremonomethylester, Maleinsäuredimethylester, Maleinsäuremonoethylester, Maleinsäure-diethylester, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Stearylacrylat, Stearylmethacrylat, Behenylacrylat, Behenylmethacrylat, Octylacrylat, Octylmethacrylat, Acrylamid, Methacrylamid, N,N-Dimethylacrylamid, N-tert-Butylacrylamid, Acrylnitril, Methacrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Diethylaminoethylacrylat, Diethylaminoethylmethacrylat sowie die Salze der zuletzt genannten Monomeren mit Carbonsäuren oder Mineralsäuren oder die quaternierten Produkte.

Außerdem eignen sich als copolymerisierbare Monomere Acrylamido-45 glykolsäure, Vinylsulfonsäure, Allylsulfonsäure, Methallylsulfonsäure, Styrolsulfonsäure, Acrylsäure-(3-sulfopropyl)ester, Methacrylsäure(3-sulfopropyl)ester und Acrylamidomethylpropansulfon-

## 6

säure sowie Phosphonsäuregruppen enthaltende Monomere, wie Vinylphosphonsäure, Allylphosphonsäure und Acrylamidomethylpropanphosphonsäure. Weitere geeignete copolymerisierbare Monomere sind N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol, N-Vinyl-2-methylimidazol, N-Vinyl-4-methylimidazol, Diallylammoniumchlorid, Vinylester, wie Vinylacetat und Vinylpropionat sowie Vinylaromaten, wie Styrol. Es können selbstverständlich auch Mischungen der genannten Monomere eingesetzt werden. Die Copolymeren enthalten mindestens 5, vorzugsweise mindestens 20 und insbesondere mindestens 50 Gew.-% N-Vinylamide und/oder N-Vinylamine einpolymerisiert.

Die Polymerisationstemperaturen liegen üblicherweise im Bereich von 30 bis 200 °C, vorzugsweise 40 bis 110 °C. Geeignete Initiatoren sind beispielsweise Azo- und Peroxyverbindungen sowie die üblichen Redoxinitiatorsysteme, wie Kombinationen aus Wasserstoffperoxid und reduzierend wirkenden Verbindungen, beispielsweise Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Natriumformaldehydsulfoxylat und Hydrazin.

Die Homo- und Copolymerisate besitzen im Allgemeinen K-Werte von mindestens 7, vorzugsweise 10 bis 250. Die Polymere können K-Werte von bis zu 300 haben. Die Bestimmung der K-Werte erfolgt nach H. Fikentscher, Cellulosechemie, Band 13, 58-64 und 71-74 (1932), in wässriger Lösung oder in einem organischen Lösungsmittel bei 25 °C und bei Konzentrationen, die je nach K-Wert-Bereich zwischen 0,1 % und 5 % liegen.

Aus den oben beschriebenen Polymerisaten der Formel I erhält man durch teilweise oder vollständige Spaltung der Amidbindungen aus den einpolymerisierten N-Vinylamiden unter Bildung von Amin- bzw. Ammoniumgruppen die erfindungsgemäß als Polymere zu verwendenden Polymerisate mit den Einheiten der Formel II. Solche Polymere sind aus der EP 071 050 als Mittel zur Entwässerungsbeschleunigung und zur Erhöhung der Retention bei der Herstellung von Papier bekannt. Dort sind lineare, basische Polymerisate mit Vinylamin- und Vinylformamideinheiten beschrieben, die durch Homopolymerisation von N-Vinylformamid und anschließende partielle Abspaltung von Formylgruppen durch Einwirkung von Säuren oder Basen hergestellt werden.

Copolymerisate aus N-Vinylcarbonsäureamiden und anderen, monoethylenisch ungesättigten Verbindungen, wie Acrylsäure, Acrylsäureestern, Vinylacetat, N-Vinylpyrrolidon oder Acrylnitril sind ebenfalls in der Literatur beschrieben, wie auch die daraus durch Einwirkung von Säuren oder Basen erhältlichen, modifizierten Copolymerisate. Bei diesen können die Carbonsäureamidgruppen ganz

oder teilweise aus den einpolymerisierten N-Vinylcarbonsäureamiden eliminiert sowie die einpolymerisierten Comonomeren gegebenenfalls hydrolysiert sein, siehe z. B. EP 216 387, EP 251 182, EP 528 409, WO 82/02073, JP 84/033312, JP 84/039399, EP 337 310 5 und DE 43 22 854.

In Abhängigkeit von den bei der Hydrolyse gewählten Reaktionsbedingungen erhält man entweder eine partielle oder eine vollständige Hydrolyse der Einheiten gemäß der Formel I. Wenn Copolymerisate der N-Vinylamide eingesetzt werden, können auch die eingesetzten Comonomeren, je nach gewählten Hydrolysebedingungen, chemisch verändert werden. So entstehen z. B. aus Vinylacetat-Einheiten Vinylalkohol-Einheiten, aus Acrylsäuremethylester-Einheiten Acrylsäure-Einheiten und aus Acrylnitril-Einheiten Acrylamid-15 bzw. Acrylsäure-Einheiten.

Zur Hydrolyse eignen sich Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffe, die gasförmig oder in wässriger Lösung eingesetzt werden können. Vorzugsweise verwendet man Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure sowie organische Säuren, wie z. B. C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Carbonsäuren und aliphatische oder aromatische Sulfonsäuren. Pro Formylgruppenäquivalent, das aus den einpolymerisierten Einheiten I abgespalten werden soll, benötigt man 0,05 bis 2, vorzugsweise 1 bis 1,5 Moläquivalente einer Säure.

25 Die Hydrolyse der einpolymerisierten Einheiten der Struktur I kann auch mit Hilfe von Basen vorgenommen werden, z. B. mit Metallhydroxiden, insbesondere mit Alkalimetall- und Erdalkalimetallhydroxid. Vorzugsweise verwendet man Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid. Die Hydrolyse kann gegebenenfalls auch in Gegenwart von Ammoniak oder Aminen durchgeführt werden.

Neben den oben beschriebenen polymeren Bindemitteln können, insbesondere bis zu 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des 35 Bindemittels, an weiteren Bindemitteln eingesetzt werden, wie Polymere, Copolymere, Cellulosederivate, Stärke und Stärkederivate eingesetzt werden. Geeignet sind beispielsweise:

Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon 40 (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Polyacrylamide, Polyethylenglykole, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcel-

lulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Davon sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen besonders bevorzugt.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180 °C, vorzugsweise 60 bis 130 °C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muss daher unter 180 °C, vorzugsweise unter 130 °C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluss zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

20 Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, 25 Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoësäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im Allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

35 Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-%, bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z. B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z. B. das Magnesium- oder Calciumsalz, Methylcellulose, 40 Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicione, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

5 Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar.

10 Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z. B. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung des Wirkstoffs zu verstehen.

35 Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z. B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure,

40 Gallensäuren, Sterine und andere wie z. B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) angegeben.

Als Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

## 10

Einige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer physiologischen Wirkung zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Es handelt sich insbesondere um pharmazeutische Wirkstoffe (für Mensch und Tier), Wirkstoffe für die Pflanzenbehandlung, Insektizide, Futter- und Nahrungsmittelwirkstoffe, Riechstoffe und Parfümöl. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothenäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoësäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika. Zu Pflanzenbehandlungsmitteln zählen z. B. Vinclozolin, Epiconazol und Quinmerac.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoësäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Buferxamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Selegilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlor-pheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomipramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextro-

## 11

propoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Doxycycline, Enalapril, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, Famotidine, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotide, Fluconazole, Flunarizine, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemide, Gallopamidine, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamide, Glipizide, Clozapine, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydromorphine, Ipratropium-Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide-Dinitrate, Isosorbide-Mononitrate, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, La-  
15 betalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitine, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxine, Lidocaine, Lipase, Imipramine, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methyldopa, Methylprednisolone, Metoclopramide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam, Minocycline, Minoxidil, Mi-  
20 soprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrine, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nicotinsäure, Nifedipine, Nimodipine, Nitrazepam, Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptyline, Nystatin,  
25 Ofloxacin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantethensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Pentoxyfylline, Phenoxymethylenicillin, Phenylephrine, Phenylpropanolamine, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iodine, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolone, Prednisone, Bromo-  
30 criptine, Propafenone, Propranolol, Proxyphylline, Pseudoephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcetonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sucralfate, Sulbactam, Sulfamethoxazole, Sulfasalazine, Sulpiride,  
35 Tamoxifene, Tegafur, Teprenone, Terazosin, Terbutaline, Terfenadine, Tetracycline, Theophylline, Thiamine, Ticlopidine, Timolol, Tranexam-  
säure, Tretinoin, Triamcinolone-Acetonide, Triamterene, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproic acid, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Folinsäure, Zidovudine.

40

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipine oder Captopril.

45

## 12

Zur Herstellung der festen Dosierungsformen wird ein plastisches Gemisch der Komponenten (Schmelze) bereitgestellt, das anschließend einem Formgebungsschnitt unterzogen wird. Das Vermischen der Komponenten und die Bildung der Schmelze können auf unterschiedliche Weise erfolgen. Das Vermischen kann vor, während und/oder nach der Bildung der Schmelze erfolgen. Beispielsweise können die Komponenten zuerst vermischt und dann aufgeschmolzen oder gleichzeitig vermischt und aufgeschmolzen werden. Häufig erfolgt noch eine Homogenisierung des plastischen Gemisches, um eine hochdisperse Verteilung des Wirkstoffes zu erhalten.

Insbesondere bei Verwendung von empfindlichen Wirkstoffen hat es sich aber als bevorzugt erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und vorzuvermischen und dann den (die) empfindlichen Wirkstoff(e) in "Intensivmischern" in plastischer Phase bei sehr kleinen Verweilzeiten einzumischen (Homogenisieren). Der (die) Wirkstoff(e) kann (können) dabei in fester Form oder als Lösung oder Dispersion eingesetzt werden.

20

Im Allgemeinen werden die Komponenten als solche in das Herstellungsverfahren eingesetzt. Sie können jedoch auch in flüssiger Form, d. h. als Lösung, Suspension oder Dispersion zur Anwendung kommen.

25

Als Lösungsmittel für die flüssige Form der Komponenten kommt in erster Linie Wasser oder ein mit Wasser mischbares, organisches Lösungsmittel oder ein Gemisch davon mit Wasser in Betracht.

Brauchbare Lösungsmittel sind aber auch mit Wasser nicht mischbare oder mischbare, organische Lösungsmittel. Geeignete, mit Wasser mischbare Lösungsmittel sind insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanole, wie Ethanol, Isopropanol oder n-Propanol, Polyole, wie Ethylenglykol, Glycerin und Polyethylenglykole. Geeignete, mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel sind Alkane, wie Pentan oder Hexan, Ester, wie Ethylacetat oder Butylacetat, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol und Xylol. Ein weiteres brauchbares Lösungsmittel ist flüssiges CO<sub>2</sub>.

40 Welches Lösungsmittel im Einzelfall verwendet wird, hängt von der aufzunehmenden Komponente und deren Eigenschaften ab. Beispielsweise kommen pharmazeutische Wirkstoffe häufig in Form eines Salzes, das im Allgemeinen wasserlöslich ist, zur Anwendung. Wasserlösliche Wirkstoffe können daher als wässrige Lösung eingesetzt werden oder vorzugsweise in die wässrige Lösung oder Dispersion des Bindemittels aufgenommen werden. Entsprechendes gilt für Wirkstoffe, die in einem der genannten Lösungsmittel löslich

## 13

sind, wenn die flüssige Form der zur Anwendung kommenden Komponenten auf einem organischen Lösungsmittel basiert.

Gegebenenfalls kann an die Stelle des Aufschmelzens ein Lösen,  
5 Suspendieren oder Dispergieren in den oben genannten Lösungsmitteln, falls erwünscht und/oder erforderlich unter Zusatz geeigneter Hilfsstoffe, wie z. B. Emulgatoren, treten. Das Lösungsmittel wird dann im Allgemeinen unter Bildung der Schmelze in einer geeigneten Apparatur, z. B. einem Extruder, entfernt. Im Folgenden  
10 soll dies von dem Begriff Vermischen umfasst werden.

Das Aufschmelzen und/oder Vermischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Besonders geeignet sind Extruder oder gegebenenfalls beheizbare Behälter mit Rührwerk, z. B. Kneter,  
15 (wie der unten noch erwähnten Art).

Als Mischapparat sind insbesondere solche Vorrichtungen brauchbar, die in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben  
20 in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere  
25 PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren (z. B. ORP, CRP, AP, DTB der Firma List oder Reactotherm der Firma Krauss-Maffei oder Ko-Kneter der Fa. Buss), Doppelmuldenkneter (Trogmischer) und Stempelkneter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z. B. Dispax der Firma IKA).

30 Bei empfindlichen Wirkstoffen erfolgt vorzugsweise zunächst das Aufschmelzen des polymeren Bindemittels in einem Extruder und anschließend das Zumischen des Wirkstoffs in einem Misch-Knetreaktor. Bei weniger empfindlichen Wirkstoffen kann man dagegen zum  
35 intensiven Dispergieren des Wirkstoffs ein Rotor/Stator-System einsetzen.

Das Beschicken der Mischvorrichtung erfolgt je nach deren Konzeption kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise.  
40 Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z. B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnrädpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können  
45 über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

## 14

Das durch Vermischen und/oder Aufschmelzen des Bindemittels, des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltenen Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) oder flüssig und daher extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des 5 Gemisches liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein.

Die Verfahrensschritte Vermischen und Aufschmelzen können in der- 10 selben Apparatur oder in zwei oder mehreren getrennt arbeitenden Vorrichtungen ausgeführt werden. Die Zubereitung einer Vormischung kann in einer der oben beschriebenen üblichen Mischvorrichtungen durchgeführt werden. Eine solche Vormischung kann dann direkt, z. B. in einen Extruder, eingespeist und anschließend 15 ggf. unter Zusatz weiterer Komponenten extrudiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, als Extruder Einschneckenmaschinen, kämmende Schneckenmaschinen oder auch Mehr- 20 wellextruder, insbesondere Zweischnecken-Extruder, gleichsinnig oder gegensinnig drehend und gegebenenfalls mit Knetscheiben ausgerüstet, einzusetzen. Wenn bei der Extrusion ein Lösungsmittel verdampft werden muss, sind die Extruder im Allgemeinen mit einem Verdampfungsteil ausgerüstet. Besonders bevorzugt sind Extruder der ZKS-Baureihe von Werner u. Pfleiderer.

25 Erfindungsgemäß können auch mehrschichtige pharmazeutische Formen durch Koextrusion hergestellt werden, wobei mehrere Gemische aus den oben beschriebenen Komponenten bei der Extrusion so in einem Werkzeug zusammengeführt werden, dass sich der gewünschte 30 Schichtaufbau der mehrschichtigen pharmazeutischen Form ergibt. Vorzugsweise verwendet man verschiedene Bindemittel für verschiedene Schichten.

Mehrschichtige Arzneiformen umfassen vorzugsweise zwei oder drei 35 Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form vorliegen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschichttabletten.

Wenigstens eine der Schichten enthält wenigstens einen pharmazeu- 40 tischen Wirkstoff. Es ist auch möglich, einen weiteren Wirkstoff in eine andere Schicht aufzunehmen. Dies hat den Vorteil, dass zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe verarbeitet werden können oder dass die Freisetzungskarakteristik des Wirkstoffes gesteuert werden kann.

## 15

Das Ausformen erfolgt durch Koextrusion, wobei die Gemische aus den einzelnen Extrudern oder anderen Aggregaten in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug geführt und ausgetragen werden. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten pharmazeutischen Form. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenauslegung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommenden polymeren Bindemittel und der gewünschten pharmazeutischen Form.

Das erhaltene Gemisch ist vorzugsweise lösungsmittelfrei, d.h. es enthält weder Wasser noch ein organisches Lösungsmittel.

15 Das plastische Gemisch wird in der Regel einer abschließenden Formgebung unterzogen. Dabei kann eine Vielzahl von Formen, je nach Werkzeug und Art der Formung, erzeugt werden. Beispielsweise lässt sich bei Verwendung eines Extruders der extrudierte Strang zwischen einem Band und einer Walze, zwischen zwei Bändern oder 20 zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben, oder durch Kalandrierung in einem Kalander mit zwei Formwalzen, siehe beispielsweise EP-A-240 904, formen. Durch Extrusion und Heiß- oder Kaltabschlag des Stranges können weitere Formen erhalten werden, beispielsweise kleinteilige und gleichmäßig geformte Granulate. Die Heißgranulierung führt in der Regel zu linsenförmigen Dosierungsformen (Tabletten) mit einem Durchmesser von 1 bis 25 10 mm, während die Kaltgranulierung normalerweise zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt. So können einschichtige, bei Anwendung der Koextrusion aber auch offene 30 oder geschlossene, mehrschichtige Dosierungsformen hergestellt werden, beispielsweise Oblongtabletten, Dragees, Pastillen und Pellets. Die erhaltenen Granulate können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in üblicher Weise zu Tabletten verpresst werden. Mikropastillen können durch das Rotoform-Sandvik-Verfahren 35 hergestellt werden. Diese Dosierungsformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden gerundet und/oder mit einem Coating versehen werden. Geeignete Materialien für Filmüberzüge sind z. B. Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, 40 Celluloseester, wie die Hydroxypropylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Im Einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. 45 Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lö-

## 16

sungen von Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren  
5 veranschaulichen, ohne es jedoch zu beschränken.

## Beispiele

## Beispiel 1

10

520 g eines Copolymerisates aus 50 Gew.-% Vinylformamid und 50 Gew.-% Vinylpyrrolidon (K-Wert 45,0; 0,1%ig in N-Methylpyrrolidon) werden mit 480 g Verapamil-Hydrochlorid unter den nachfolgend angegebenen Bedingungen extrudiert und zu 500 mg-Oblong-15 Tabletten nach dem in der EP-A-240 904 beschriebenen Verfahren kalandriert.

Schuss 1: 60 °C

Schuss 2: 95 °C

20 Schuss 3: 133 °C

Schuss 4: 112 °C

Schuss 5: 94 °C

Düse: 86 °C

25 Die Freisetzung nach 1 Stunde betrug 72 %, nach 2 Stunden 100 % [PaddlemodeLL nach USP (pH change)].

## Beispiel 2

30 520 g Copolymer aus 50 Gew.-% Vinylamin und 50 Gew.-% Vinylpyrrolidon werden mit 480 g Verapamil-Hydrochlorid zu 500 mg-Oblong-Tabletten unter den nachfolgend angegebenen Bedingungen extrudiert und wie oben kalandriert.

35 Schuss 1: 55 °C

Schuss 2: 85 °C

Schuss 3: 134 °C

Schuss 4: 113 °C

Schuss 5: 102 °C

40 Düse: 99 °C

Die Freisetzung nach 1 Stunde betrug 100 % [PaddlemodeLL nach USP (pH change)].

17

500 g Copolymer aus 50 Gew.-% Vinylformamid und 50 Gew.-% Vinylpyrrolidon (K-Wert 45,0; 0,1%ig in N-Methylpyrrolidon) werden mit 500 g Vinclozolin extrudiert, gekühlt und granuliert.

5 Schuss 1: 63 °C

Schuss 2: 98 °C

Schuss 3: 141 °C

Schuss 4: 152 °C

Schuss 5: 127 °C

10 Düse: 101 °C

Es wurde ein transparentes, röntgenamorphes, in Wasser dispergierbares Granulat erhalten.

15

20

25

30

35

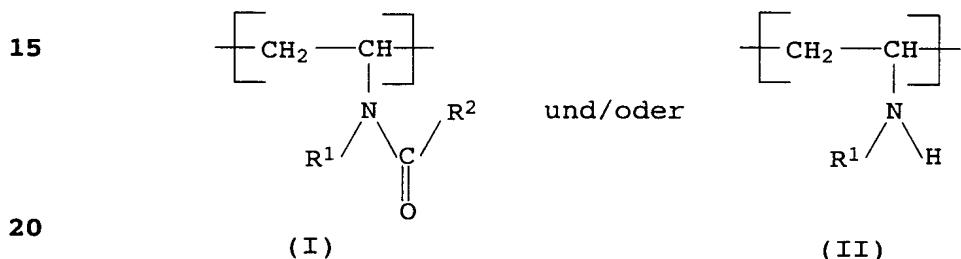
40

45

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch  
 5 Vermischen von mindestens einem polymeren Bindemittel, gege-  
 benenfalls mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls üb-  
 lichen Additiven unter Bildung eines plastischen Gemisches  
 und Formgebung, dadurch gekennzeichnet, dass man als poly-  
 meres Bindemittel Homo- und/oder Copolymeren von N-Vinylamiden  
 10 und/oder N-Vinyl-aminen verwendet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das  
 Bindemittel wenigstens 5 Gew.-% Einheiten der Formeln



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-  
 bis C<sub>6</sub>-Alkylgruppen stehen, umfasst.

25

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup>  
 und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Me-  
 thyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl und Isobutyl.

30 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man  
 als polymeres Bindemittel Poly(vinylformamid) oder ein Copo-  
 lymer davon mit Vinylpyrrolidon verwendet.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch  
 35 gekennzeichnet, dass die Bildung des plastischen Gemisches  
 durch Vermischen und/oder Aufschmelzen der Komponenten in ei-  
 nem Extruder erfolgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung  
 40 von pharmazeutischen wirkstoffhaltigen Dosierungsformen.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung  
 von Pflanzenbehandlungsmitteln.

45 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung  
 von Futtermittelzusatzstoffen und -zusätzen.

**19**

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Nahrungsmittelzusätzen.
10. Feste Dosierungsformen, erhältlich nach einem Verfahren gemäß 5 einem der Ansprüche 1 bis 9.

**10**

**15**

**20**

**25**

**30**

**35**

**40**

**45**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 98/07718

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/16 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>°</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 808 412 A (E. PHILLIP SMITH) 28 February 1989 see claim 1 see column 5, line 10 – column 6, line 35 see column 7, line 49 – line 57 see column 11; example 7 ----	1,5-10
Y	EP 0 452 758 A (CASSELLA) 23 October 1991 cited in the application see claims 1,7,10 see page 7, line 47 – page 8, line 20 ----	1-4,6-10 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

12 March 1999

23/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No	PCT/EP 98/07718
-------------------------	-----------------

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE WPI Week 9515 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-110553 XP002096488 &amp; JP 07 033669 A (MITSUBISHI KASEI) , 3 February 1995 see abstract</p> <p>-----</p>	1-4,6-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 98/07718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4808412	A 28-02-1989	NONE		
EP 452758	A 23-10-1991	DE 4012287 A	24-10-1991	CA 2040601 A 18-10-1991

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07718

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 6 A61K9/16 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>2</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 808 412 A (E. PHILLIP SMITH) 28. Februar 1989 siehe Anspruch 1 siehe Spalte 5, Zeile 10 - Spalte 6, Zeile 35 siehe Spalte 7, Zeile 49 - Zeile 57 siehe Spalte 11; Beispiel 7 ---	1,5-10
Y	EP 0 452 758 A (CASSELLA) 23. Oktober 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,7,10 siehe Seite 7, Zeile 47 - Seite 8, Zeile 20 ---	1-4,6-10 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>2</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendetermin des internationalen Recherchenberichts

12. März 1999

23/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern:	als Aktenzeichen
PCT/EP 98/07718	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>2</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>DATABASE WPI Week 9515 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-110553 XP002096488 &amp; JP 07 033669 A (MITSUBISHI KASEI) , 3. Februar 1995 siehe Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-4,6-10

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat...les Aktenzeichen

PCT/EP 98/07718

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4808412	A 28-02-1989	KEINE		
EP 452758	A 23-10-1991	DE 4012287 A	CA 2040601 A	24-10-1991 18-10-1991